T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TRANSPLANTASYON SONRASI ERKEN DÖNEMDE GÖRÜLEN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Arkun AYTUTULDU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Uğur ERKEN

ADANA - 2010

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Prof. Dr. Uğur ERKEN'e, beni çalışmalarım esnasında destekleyen ve yanımda olan Üroloji Anabilim Dalı' nın öğretim üyeleri hocalarıma, bilgilerine başvurduğum Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA, Yrd. Doç. Dr. Behice KURTARAN, Prof. Dr. Saime PAYDAŞ'a, Üroloji Kliniği ve Transplantasyon Kliniği'ndeki tüm çalışanlara ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bugüne kadar eğitim ve meslek hayatımda benimle birlikte olan ve desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLO LİSTESİ iv
KISALTMA LİSTESİ v
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER vi
ABSTRACT- KEYWORDS vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Renal transplantasyon alıcılarında görülen enfeksiyonlarınsınıflandırılması 2
2.1.1. Teknik ve anatomik komplikasyonlara bağlı enfeksiyonlar 2
2.1.2. Renal transplantasyon alıcılarında görülen idrar yolu enfeksiyonları 3
2.1.2.1. Renal transplantasyon alıcılarında görülen bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları 3
2.1.2.1.1. Bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının risk faktörleri 3
2.1.2.1.2. Bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının graft üzerine etkileri 4
2.1.2.1.3. Bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi 4
2.1.2.2 Renal transplantasyon alıcılarında görülen bakteriyel kaynaklı olmayan idrar yolu enfeksiyonları 5
2.1.2.2.1. Fungal enfeksiyonlar 5
2.1.2.2.2. Schistosomiasis 5
2.1.3. Mukokütanöz yüzeylerin penetre edildiği yerlerde görülen enfeksiyonlar 5
2.1.4. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları 5
2.1.5. Çevresel etkenlere bağlı enfeksiyonlar 6
2.1.6. Opportunistik enfeksiyonlar 6
2.1.7. Mikobakteriyel enfeksiyonlar 7
2.2. Transplantasyon sonrası enfeksiyonların zaman çizelgesi 8
2.2.1. İlk aydaki enfeksiyonlar 8
2.2.2. İlk ay ile 6. ay arası enfeksiyonlar 9
2.2.3. Altıncı aydan sonraki enfeksiyonlar 9
2.3. Antimikrobiyal Tedavi Prensipleri 9
2.4. İmmun Baskılayıcı Tedavi 12
2.4.1. Kalsinörin inhibitörleri 13
2.4.1.1. Siklosporin 13
2.4.1.2. Takrolimus 13
2.4.2. Antiproliferatif ajanlar 14
2.4.2.1. Mikofenolatlar 14
2.4.2.2. m-TOR inhibitörleri 14
2.4.3. Kortikosteroidler 15

2.4.4. Antikorlar 16
3. GEREÇ ve YÖNTEM 17
3.1. Hasta seçimi 17
3.2. Hasta takibi 17
3.3. Laboratuar çalışmaları 17
3.4. İstatistiksel yöntem 18
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 24
6. SONUÇLAR 29
7. KAYNAKLAR 30
8. ÖZGEÇMİŞ 35

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1.Transplantasyon Alıcılarında Görülen Enfeksiyonların Sınıflandırılması	11
Tablo 2. İmmunsupresiflerin etki mekanizmaları ve yan etkileri	16
Tablo 3. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik verileri	20
Tablo 4. Enfeksiyon atağı geçiren ve geçirmeyen hastaların risk faktörleri açısından karşılaştırılması	21
Tablo 5. Enfeksiyon ataklarının değerlendirilmesi	22
Tablo 6. Cerrahiye bağlı risk faktörlerinin değerlendirilmesi	23

KISALTMA LİSTESİ

BT:	Bilgisayarlı tomografi
CMV:	Cytomegalovirus
CNI:	Kalsinörin inhibitörleri
CsA-ME:	Siklosporin A mikroemülsiyon
EBV:	Ebstein-Barr virüs
EMB:	Eosin metilen blue
HBV:	Hepatit B virüs
HCV:	Hepatit C virüs
HHV-6:	Human Herpes virüs tip 6
HIV:	Human immunodeficiency virüs
IL-2:	İnterlökin 2
MMF:	Mikofenolat mofetil
MPA:	Mikofenolik asit
m-TOR:	Mamalian target of rapamycin
OKT3:	Muromonab- CD3
PCR:	Polimerase chain reaction
PPD:	Purified protein derivative
RSV:	Resipiratuar sinsiyal virüs
TMP-SMX:	Trimethoprim sulfometaksazol
TNF-alfa:	Tumour necrosing factor alfa
VUR:	Vezikoüreteral reflu

ÖZET

Renal Transplantasyon Sonrası Erken Dönemde Görülen Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri

Amaç: Son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli ve başarılı tedavisi olan renal transplantasyon sonrasında başta idrar yolunda olmak üzere enfeksiyonlar önemli sıklıkta görülmektedirler. Kliniğimizde böbrek nakli yapılmış hastalardaki idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmada 63 hasta bir yıllık prospektif takibe alınmıştır. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla kronik böbrek yetmezliği etiyolojileri, preoperatif diyalize girme süreleri, operasyon süreleri, canlı veya kadavradan nakil yapılması, dren ve kateterle takip süreleri, aldıkları immun baskılayıcılar, hastanede yatış süreleri ve sayıları gibi değişkenler takip edilerek hastalarda görülen idrar yolu enfeksiyonlarıyla ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Oniki hastada toplam 24 enfeksiyon atağı görülmüş, en sık izole edilen mikroorganizmalar *E. coli* ve *K.pneumonia* olarak belirlenmiştir. Enfeksiyonların en sık görüldüğü zaman aralığı transplantasyon sonrası ilk 120 gün olarak tespit edilmiştir. İncelenen değişkenler arasında nakil sonrası taburcu edildikten sonraki hastaneye yatış sayılarının, enfeksiyon atağı geçiren hastalarda, enfeksiyon atağı geçirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p= 0,052$) belirgin derecede fazla olduğu görülmüştür. Bunun dışındaki değişkenler açısından belirgin farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Renal transplantasyon yapılan hastaların takibinde ilk bir yıl, özellikle ilk 120 gün içinde üriner sistem enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılan nakil hastaları, özellikle de daha önce idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü var ise, hastalık gelişimi açısından mutlaka değerlendirilmelidirler.

Anahtar sözcükler: renal transplantasyon, risk faktör, üriner enfeksiyon

ABSTRACT

Epidemiology and Risk Factors of Early Urinary Tract Infections After Renal Transplantation

Aim: Renal transplantation, the most important and successful treatment of end stage renal failure, usually results with infections, especially the urinary tract infections.We wanted to determine the infection ingredients and risk factors of urinary tract infections after renal transplantation at the patients in our clinique.

Material and Method: We evaluated 63 patients 1 year prospectively. The risk factors, variables such as the etiology of chronic renal failure, the duration of preoperative dialysis, operative times, transplantation from alive or deceased donor, follow up length of the drains or catheters, used immune suppresives, time and number of hospitalization were examined and the relationship between the risk factors and urinary tract infections was evaluated.

Results: Totally 24 infection attacks were seen in 12 patients. *E. coli* and *K.pneumonia* were found to be the most isolated microorganisms. The infections after transplantation frequently were seen at the time interval of first 120 days. For the other variables, there was no significant difference detected. Assessing all the variables, hospitalization numbers of the transplant patients after the postoperative discharge were detected significantly more frequent in patients with urinary tract infection attacks as compared with the transplant patients without infection attacks, but this difference was statistically insignificant (p= 0,052).

Conclusion: At the first year of renal transplantation followup, especially the first 120 days, the attention must be paid for urinary tract infections. The transplant patients, hospitalized due to different reasons, must be evaluated from the view of disease development, especially they have history of urinary tract infection.

Keywords: renal transplantation, risk factor, urinary infection

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı sıklığı giderek artmaktadır ve bu hastaların son dönem böbrek yetmezliği evresine ulaşanlarında böbrek yerine konulmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliğinin seçilmiş hastalardaki en başarılı tedavi yöntemi olan renal transplantasyon sonrası alıcıların % 75'inde ilk yıl içinde enfeksiyonlarla karşılaşılmaktadır. Bunlar içinde viral etkenler önemli yer tutsa da bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları azımsanamayacak sıklıktadır ve operasyon sonrası ilk altı ayda hastaların üçte birinde idrar yolu enfeksiyonuna rastlanır.

Renal transplantasyon sonrası üriner sistem enfeksiyonları sıktır. İmmunsupresif dozlarının düşürülmesi ve proflaktik antibiyotik kullanımına rağmen transplantasyon yapılan hastaların % 35-80'inde bakteriüri mevcuttur. Bu hastalardaki enfeksiyon riski üç faktörün etkileşimi ile tanımlanabilir:

1) Teknik ve anatomik anormallik varlığı
2) Çevresel faktörler
3) Hastanın immunosupresyon durumu[1-3]

Teknik ve anatomiye bağlı anormallikler; vasküler oklüzyon, idrar ekstravazasyonu, sıvı koleksiyonu varlığı gibi cerrahi komplikasyonlar veya endotrakeal tüpe bağlı pnömoni, üretral katetere bağlı üriner enfeksiyon, vasküler girişimler sırasındaki kontaminasyona bağlı enfeksiyonlar olabilir.[1,4]

Bu çalışmada kliniğimizde böbrek nakli yapılmış hastalarda bakteriyel nedenli üriner sistem enfeksiyonu sıklığını tespit ederek enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Renal transplantasyon sonrası üriner sistem enfeksiyonları sıktır. İmmunsupresif etkili ilaçların dozlarının düşürülmesi ve profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen transplantasyon yapılan hastaların % 35-80'inde bakteriüri mevcuttur.[5]

2.1. Renal transplantasyon alıcılarında görülen enfeksiyonların sınıflandırılması

Böbrek nakli alıcılarında enfeksiyonlar aşağıdaki kategorilere ayrılır:

1. Teknik ve anatomik anormalliklere bağlı enfeksiyonlar
2. İdrar yolu enfeksiyonları ve pyelonefrit
3. Mukokütanöz yüzeylerin penetre edildiği yerlerde görülen enfeksiyonlar
4. Çevresel etkenlere bağlı enfeksiyonlar
5. Opportunistik enfeksiyonlar
6. Mikobakteriyel enfeksiyonlar

2.1.1 Anatomik ve teknik anormalliklere bağlı enfeksiyonlar

Anatomik ve teknik anormalliklere bağlı enfeksiyonlar oldukça dikkat gerektirir. Bu anormalliklerin düzeltilmesindeki başarısızlık, tekrarlayan enfeksiyonlara ve enfeksiyon ajanlarının direnç kazanmasına neden olur. Bu tip enfeksiyonlar; lenfosel, idrar ekstravazasyonu ve hematomlar sonrasında oluşan süper enfeksiyonlar, yara enfeksiyonları ve kateter yeri enfeksiyonlarıdır. *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, vancomycin-resistant enterococci, Enterobacteriacea* ve *Pseudomonas aeuriginosa* gibi konvansiyonel organizmalar bu enfeksiyonlardan sorumludur. İdeal tedavi anatomik defektin onarılması, koleksiyonun drene edilmesi ya da kateterin çıkartılmasıdır. Bu arada hastaya uygun antibiyotik tedavisi başlanır.[1-3,6]

2.1.2. Renal transplantasyon alıcılarında görülen idrar yolu enfeksiyonları

2.1.2.1. Renal transplantasyon alıcılarında görülen bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonları

Renal transplantasyon yapılan hastaların operasyondan itibaren karşılaştıkları en önemli komplikasyonlardan biri idrar yolu enfeksiyonlarıdır. İlk altı ayda yaklaşık % 30 hastada görülürler. Çoğu gram-negatif bakteriyemi ve transplant pyelonefritidir. Ancak profilaktik olarak TMP-SMX ve florokinolon kullanımı bu komplikasyonları önemli derecede elimine etmiştir. Proflaksiye rağmen idrar yolu enfeksiyonu görülen hastalar mesane boşalmasında yetersizlik veya trakt obstrüksiyonu gibi fonksiyonel veya yapısal bozukluklar açısından değerlendirilmelidirler. Nakil sonrası 6. aydan sonra ise enfeksiyon sıklığı toplumdakine benzer olup idrar yolunda anomalisi olan veya kateterizasyon uygulanan hastalarda sıktır. Bu hasta grubunda antimikrobiyal tedavi 6. aydan sonrasında da devam ettirilebilir.[1]

Transplantasyon sonrası ilk üç ayda idrar yolu enfeksiyonları ve relapsları sıktır. Ancak fistül ve obstrüksiyon benzeri komplikasyonlar yoksa pyelonefrit ve bakteriyemi görülme riski düşüktür, antibiyotiklere yanıt iyidir.

2.1.2.1.1. Bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının risk faktörleri

Alıcıda görülen idrar yolu enfeksiyonun en önemli nedenlerinden biri nakil edilen böbrekte enfeksiyon varlığıdır. Vericide idrar yolu enfeksiyonu olup olmadığı mutlaka detaylı olarak değerlendirilmelidir. Kadavra böbreğinin veninden gelen sızıntıdan ve böbreğin muhafaza edildiği steril torbadaki sıvıdan kültür gönderilmelidir.

Mesaneye konan kateterler ve üreterik stentler üroepitelyum üzerindeki glikozaminoglikan tabakaya hasar verebilir. Bu yabancı cisimler etrafında mikroorganizmaların yerleşebileceği bir mukus biyofilm tabakası oluşur.

Renal transplantasyon yapılan hastaların bazılarında masif enfektif VUR, polikistik hastalık, enfekte taşlar ve özellikle diyabetik hastalarda papiller nekroz görülebilir. Ayrıca nöropatik mesane disfonksiyonu, intravezikal obstrüksiyon, azalmış mesane kompliyansı, rezidüel idrar ve buna bağlı VUR'u olan, transplantasyon yapıldıktan sonra temiz aralıklı kateterizasyon yapması gereken özellikle çocuk

hastaların sıklığı artmıştır. Üriner diversiyon, mesane augmentasyonu ve substititsyonu yapılabilecek bu hastalarda bakteriüri sıktır ve antibiyotik tedavisi gereklidir.[7]

2.1.2.1.2. Bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının graft üzerine etkileri

İdrar yolu enfeksiyonları graft yetmezliğine yol açabilir. Reflu nedeniyle pyelonefrit ve parankimal skar oluşabileceği düşünülse de günümüzde çoğu cerrah üreter anastomozu sırasında antireflu mekanizması oluşturmak için özel bir teknik uygulamamaktadır.

Sitokinlerin, tümör nekroz faktör benzeri büyüme faktörlerin ve serbest radikallerin etkisiyle de enfeksiyonlar graft yetmezliğine neden olur. CMV enfeksiyonu için zemin oluşturarak akut transplant rejeksiyonuna yol açabilirler. Rejeksiyon ve enfeksiyonun birbirinden ayrılması güç olabilir.[8]

2.1.2.1.3. Bakteriyel kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi

Tedavide yaklaşım nakil yapılmamış hastalardaki gibidir ve 10-14 günlük kür uygulanır. Antibiyoterapi hastanın ihtiyacına göre parankime daha iyi penetre olabilen veya mukozal etkisi daha güçlü olan ilaçlar seçilerek planlanır. Florokinolonlar genellikle etkilidir.

Transplantasyon sonrası ilk altı ayda görülen asemptomatik bakteriürilerin tedavisi yararlıdır.[9] Bu hastalar cerrahi komplikasyonlar açısından araştırılmalıdır. TMP-SMX idrar yolu enfeksiyonlarının, *Pneumocystis carinii* pnömonilerinin ve diğer fırsatçı mikroorganizmaların enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili olduğundan çoğu klinik tarafından tercih edilmektedir. Transplantasyon sonrası ilk 6 ayda, enfeksiyonun daha semptomatik geçmesi ve rejeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle düşük doz ko-trimaksazol önerilmektedir. Düşük dozda verildiğinde siklosporinle birlikte kullanımı nedeniyle oluşan yan etkileri görülmeyecektir.

Transplant böbreğin bir segmenti veya tamamında arteryel hasara bağlı beslenme bozukluğu yada infarkt varsa beslenemeyen ölü dokuda kommensal mikroorganizma kolonizasyonu görülebilir. Enfeksiyonun eradikasyonu için böbreği tamamının ya da ilgili segmentin çıkartılması gereklidir

2.1.2.2 Renal transplantasyon alıcılarında görülen bakteriyel kaynaklı olmayan idrar yolu enfeksiyonları

2.1.2.2.1. Fungal enfeksiyonlar

Özellikle diyabetik hastalarda, kronik rezidüel idrarı olan veya idrar sondası olan hastalarda sıktır. Bu hastalarda asemptomatik enfeksiyonların dahi flukonazol, amfoterisin B ve flusitozin benzeri antifungaller ile tedavisi önerilmektedir. Sondanın genellikle çekilmesi gerekmektedir.

2.1.2.2.2. Şistozomiyazis

Aktif şistozomiyazis lezyonları olan hastalar tam olarak tedavi edildikleri taktirde böbrek vericisi veya alıcısı olabilirler. Bir aylık prazikuantil ve oksaminokin kombine tedavisi önerilir. Ancak enfekte hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve ürolojik komplikasyonlar daha sık görülür, siklosporinin gerekliliği daha fazladır. Tüm bunlara rağmen aktif şistozomiyazisin transplantasyonu engellemeyeceği düşünülmektedir.[10]

2.1.3. Mukokütanöz yüzeylerin penetre edildiği yerlerde görülen enfeksiyonlar

Ciltte oluşacak hasarlar da klinik olarak önemli cilt enfeksiyonlarına neden olabilir. Cildin tensil gücünün steroidler nedeniyle azalması ile cilt en ufak hasarlanmalarda dahi özellikle gram pozitif enfeksiyonlara açık hale gelebilir.

2.1.4. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

Gastrointestinal mukoza bütünlüğündeki bozulmalar da renal transplantasyon alıcılarında enfeksiyon riskini arttırır. Bağırsak duvarındaki inflamasyon sadece lokalize hastalığa yol açmaz, aynı zamanda apse oluşumu ve perforasyon sonucunda peritonite neden olabilir. Bu durum genellikle sigmoid kolonda görülür. İmmun yanıttaki problemlerden dolayı semptom ve bulgular normal hastalarda olduğundan çok daha ani ortaya çıkar. Hafif sol alt kadran ağrısı, hafif ateş ve ishal hasta gram negatif sepsise girmeden hemen önceki bulgular olabilir. Hastada bu semptomlar varsa abdominal ve pelvik BT çekilmeli, ülser perforasyonu şüphesi varsa oral yada rektal kontrast madde verilmelidir. Divertiküliti olan renal transplant alıcılarının tedavisi sıradan hastalara yapılandan çok daha agresif olmalıdır. Bağırsağın problemli kısmı rezeke edilip

kolostomi açılmalı, aerobik ve anaerobik mikroorganizmalara karşı etkili antibiyotik tedavisi ardından 3 ila 6 ay sonra tekrar anastomoz yapılmalıdır.

Kontamine yiyeceklerden kazanılan non-tifoid salmonella enfeksiyonu transplant alıcıları için önemli bir problemdir ve enfekte hastalarda bakteriyemi insidansı % 50'den fazladır. İmmunsuprese olmayan hastalarda ise bu oran % 5'dir. Bakteriyemik salmonella enfeksiyonu, aterosklerotik plak ve trombus gibi vücudun farklı yerlerine ekim ve yayılım yapma ihtimaline sahiptir. Bu nedenle antimikrobiyal tedavi gastroenteriti etkilemese de kinolon, imipenem veya 3. kuşak sefalosporinlerle tedavi önerilir.[1]

2.1.5. Çevresel etkenlere bağlı enfeksiyonlar

Çevresel etkenler ile oluşan risk toplumsal veya hastane kaynaklı olabilir. *Mycobacterium tuberculosis, Blastomycosis, Coccidoidomycosis, Histoplasmosis gibi* mikozlar ve *Strongyloides stercoralis* toplumda latent kalan ve transplantasyon yapılmış hastaları etkileyebilecek mikroorganizmalardır.[1-4]

Toplum kaynaklı en sık görülen enfeksiyon etkenlerinden bazıları da influenza, parainfluenza ve RSV gibi respiratuar virüsler ve gastrointestinal sistemi etkileyen patojenler olan *Salmonella* türleri, *Campylobacter jejunei* ve *Listeria monocytogenes* gibi kontamine gıdaları tüketilmesiyle alınan bakterilerdir. Viral etkenlerin neden olduğu pnömoni hem toplumdakinden daha sık görülür, hem de bakteriyel ve fungal süperenfeksiyon riski daha fazladır. Benzer olarak enterik patojenlere bağlı semptomatik enterokoliti olan böbrek alıcılarında bakteriyemi gelişme riski çok daha yüksektir.[1,4,6,11-13]

2.1.6. Fırsatçı enfeksiyonlar

Toplumda fırsatçı enfeksiyonlara maruziyet de görülebilir. Endemik mikozlar, *Aspergillus* türleri, *Nocardia, Cryptococus* ve diğerleri bu enfeksiyonlara örnektir.[1]

Transplant alıcılarında sık görülen opportunistik enfeksiyonlar *L. monocytogenes* ve *Nocardia* enfeksyonlarıdır. *Listeria* dolaşım sistemine gastrointestinal yoldan girer. Asemptomatik olabilir veya kendini diyare ile gösterir. Eğer dolaşıma invaze olursa bakteriyemi, endokardit, menenjit, meningoensefalit, rhomboensefalit görülebilir. Listeriyozu önlemede proflaktik olarak TMP-SMX oldukça etkilidir, ancak kanıtlanmış

enfeksiyonun tedavisinde penisilin ve ampisilinin meningeal dozları, gentamisin eklenerek veya eklenmeyerek verilebilir. Penisilin alerjisi olan hastalarda TMP-SMX iyi bir alternatiftir. Her iki ilaca da alerjik olan hastalarda penisilin ve ampisiline karşı desensitizasyon yapılmalıdır.[1]

Nokardiyal enfeksiyonlardan en sık görüleni etkeni *N. asteroides* olanlardır ve proflakside TMP-SMX oldukça etkilidir. Nadiren TMP-SMX 'e dirençli olabilir. *Nokardia* vücuda genellikle solunum yolundan girer, hematojen yolla yayılır. Cilt, beyin, meninksler ve iskelet sistemi diğer giriş yollarıdır. Tanı için kültür ve patoloji için biyopsi gereklidir, sıklıkla kan kültürü pozitif olabilir. *Nokardia* enfeksiyonu olduğu kanıtlanan hastalarda mutlaka beyin, toraks ve iskelet sistemi görüntülenmeli, metastatik enfeksiyon odağı olup olmadığı araştırılmalıdır. Özellikle TMP-SMX içinde sulfonamidler tedavinin köşe taşıdır. Dirençli enfeksiyonu olan hastalara amikasinle birlikte veya tek olarak imipenem verilebilir. Diğer alternatifler 3. kuşak sefalosporinler, amoksisilin-klavulanat, kinolonlar veya minosiklindir. Tedavi süresi 4 ile 6 aydır. Santral sinir sistemi tutulanlarda daha uzun süreli tedavi gereklidir.[14]

Hastanın immunsupresyon durumu da opporunistik enfeksiyonlar açısından oldukça önemlidir. İmmunsupresiflerin dozu, süresi ve birbirleriyle ilişkileri temel faktörler olsa da başka faktörler de önem taşır. Protein-enerji malnutrisyonu enfeksiyon riskini önemli şekilde arttırmaktadır. Serum albumin düzeyinin 2,5 gr/dl ve altında olması durumunda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yakalanma riski on kat artmaktadır. *Cytomegalovirus(CMV), Ebstein-Barr virus(EBV), human herpes virus-6(HHV-6), hepatit B* ve *C virüsleri, human immunodeficiency virus (HIV)* gibi immunmodülatör virüslerle aktif enfeksiyon da riski arttıran faktörlere örnektir. Opportunistik enfeksiyonları olan renal transplant alıcılarının % 90'dan fazlasında bu virüslerin var olan enfeksiyonu söz konusudur.[1,3,4]

2.1.7. Mikobakteriyel enfeksiyonlar

Transplantasyon alıcılarında tüberküloz tanısı ve tedavisi oldukça zordur. Pulmoner tutulum görülmekle birlikte başta iskelet sistemi olmak üzere farklı dokularda tüberküloz basili görülebilir. PPD testi pozitif olan hastalarda tüberküloz gelişmesi için risk faktörleri protein-enerji malnütriyonu gibi immun sistemi etkileyecek ek hastalık bulunması, aktif tüberküloz öyküsü bulunması (özellikle tam olarak tedavi

edilmemişse), akciğer grafisinde belirgin anomali varlığı ve atipik PPD testidir. Bu hastaların tümüne transplantasyon sonrası profilaksi yapılmalıdır. Ancak sadece PPD testi pozitifliğinde antitüberkülöz ilaçların hepatotoksik olmaları nedeniyle hastalara ek tedavi verilmeden takip önerilir. Aktif tüberküloz tedavisi komplikedir. Optimal rejim ethambutol ekleyerek veya eklemeyerek izoniazid, rifampin ve pirazinamid tedavisinin en az 9 ay uygulamasıdır. Hepatik anormallikler nedeniyle bu tedavinin verilemediği hastalara kinolon ve etambutol birlikte 2 veya 3 yıl verilebilir.[1,14,15]

2.2. Transplantasyon sonrası enfeksiyonların zaman çizelgesi

Transplantasyon sonrası dönemde görülen enfeksiyonlar incelenip etkenlerine göre sınıflandırıldığında, enfeksiyonun görüldüğü dönem ile etken mikroorganizma arasında ilişki tespit edilmiştir. Deneyimler transplantasyon sonrası dönemin 3 bölüme ayrılarak incelenebileceğini gösterir. Bunlar nakil sonrası 1. ay, 1. ay ile 6. ay arası ve 6. aydan sonrasıdır.[1,3,4,6]

2.2.1. İlk aydaki enfeksiyonlar

Transplantasyon sonrası ilk aydaki enfeksiyonların %95'i immunsupresif almayan ve operasyon geçiren diğer hastalarda görülen yara, kateter yeri, idrar ve akciğer enfeksiyonları ile aynıdır. Perioperatif antibiyoterapi etkili bir önlem ise de asıl önemlisi teknik olarak hatasız bir cerrahi ve postoperatif dikkatli takiptir.[1-3,6]

Donör organın enfekte olması veya verici dolaşımında mikroorganizma bulunması nadir görülen bir durumdur. Ancak damar anastomozu bölgesinde anevrizma ve katastrofik rüptüre neden olabilir. Donörün organında veya dolaşımında *Staphylococcus epidermidis, diphteroid* veya *Bacillus türleri* saptanırsa alıcı için kontaminasyon riski azdır. Ancak *P. aeruginosa, Salmonella türleri, S. aureus, Candida türleri, E. coli* veya diğer enterik Gr(-) basiller izole edilirlerse alıcı için yüksek risk mevcuttur.[16] Bu tip durumlarda nakilden kaçınılmalı, eğer kültür sonuçları operasyon sonrası belirlenmişse hastaya bakterisidal tedavi verilmelidir.

İlk ayda opportunistik enfeksiyonlar immunsupresiflerin en yüksek dozda kullanılmalarına rağmen nadiren görülürler. Bu dönemde görülebilecek bir opportunistik enfeksiyon çevresel faktörlerde uygunsuz bir durum olduğunu işaret eder.[1,3,4,6]

Transplantasyon sonrası ilk üç ayda idrar yolu enfeksiyonları ve relapsları sıktır. Ancak fistül ve obstrüksiyon benzeri komplikasyonlar yoksa pyelonefrit ve bakteriyemi görülme riski düşüktür, antibiyotiklere yanıt iyidir.

2.2.2. İlk ay ile 6. ay arası enfeksiyonlar

Bu dönemde sık örülen enfeksiyonlar viral ve opportunistik enfeksiyonlardır. Viral olanlar immunomodülatör etki yaparak opportunistik süperenfeksiyon riskini arttırırlar. *CMV, EBV, HHV-6, HBV, HCV ve HIV* bu gruptadırlar. *CMV*'nin kendisi de enfeksiyon sırasında 2-3 kez ateşli atağa neden olabilir.[1,3,4,6]

Opportunistik enfeksiyonlar ise *Pneumocystis carinii, L. monocytogenes ve Aspergillus türleridir*. Proflakside trimetoprim-sulfometoksazol, efektif bir anti-CMV tedavi, temiz hava ve su önerilir.[1,3,4,6]

2.2.3. Altıncı aydan sonraki enfeksiyonlar:

Bu hastaların % 80'inde serum kreatinini 1,7 mg/dL'nin altındadır. En önemli enfeksiyon riski toplum kaynaklı, *influenza, parainfluenza, RSV* gibi respiratuvar virüs enfeksiyonlarıdır. Hastaların % 10 'unda *HBV* veya *HCV* 'ye bağlı kronik hepatit vardır. Kalan % 10 hasta ise transplantasyonun başarısız olduğu, rejeksiyon nedeniyle yüksek doz immunsupresif tedavi alan, genellikle bir yada birden fazla immunmodülatör virüsle enfekte olan hastalardır. Bu hastalar oppotunistik *P. carini, Cryptococcus neoformans, Nocardia asteroids, L. monocytogenes, Aspergillus türleri* ve diğer mantarların enfeksyonları açısından yüksek risk altındadırlar. Bu hastaların tedavisinde immunsupresif dozları azaltılmalı, gerekirse ilaçlar kesilip hastalar diyalize alınmalıdır. Hastalar çevre şartlarından iyi korunmalı, uzun dönemli TMP-SMX proflaksisine alınmalı ve gerekirse flukonazol tedavisi uygulanmalıdır.[1,3,4,6]

2.3. Antimikrobiyal Tedavi Prensipleri

Renal transplant alıcısına antimikrobiyal protokol üç şekilde uygulanır. Bunlar tedavi amaçlı, proflaktik amaçlı ve preemptif amaçlıdır. Tüm bu protokoller için geçerli olan kural ilaçların toksik olmaması, çok pahalı olmaması ve hedeflenen infeksiyon ajanına yeterli olmasıdır. Profilakside en sık tercih edilen ilaç TMP-SMX 'dur. *P. carini, L. monocytogenes, N. asteroides* ve *Toxoplasma gondi* 'ye bağlı üriner sistem

enfeksiyonlarına ve ürosepsislere karşı oldukça etkilidir. Preemptif tedavi ise populasyondaki kesin enfeksiyon riski altında olan bölümü için, klinik bulgular saptanmadan önce başlanan tedavidir. Antijen veya PCR tarama yöntemiyle *CMV* tespit edilmiş, ancak herhangi bir semptomu ve klinik bulgusu olmayan hastalara verilen antiviral tedavi buna örnektir.[1,2,4,17-19]

Tablo 1: Transplantasyon Alıcılarında Görülen Enfeksiyonların Sınıflandırılması

Teknik komplikasyonlarla ilgili enfeksiyonlar
• Kontamine organın nakli • Anastomozdan kaçak veya anastomoz darlığı • Hematom • İntravenöz giriş yeri kontaminasyonu • Cilde iatrojenik travma • Aspirasyona neden olabilecek entübasyon hatası • Biliyer, üriner veya drenaj kateterleriyle ilgili enfeksyonlar
Nazokomiyal nedenlere bağlı enfeksiyonlar
• *Aspergillus türleri* • *Legionella türleri* • *Pseudomonas aeruginosa* • Diğer gram negatif basiller
Toplumdan kazanılmış, çevresel etkenlere bağlı enfeksyonlar **(belirli coğrafik bölgelerede görüler sistemik mikotik enfeksiyonlar)**
• *Histoplasma capsulatum* • *Coccidioides immitis* • *Blastomyces dermatitidis* • *Strongylyoides stercoralis*
Çevrede sıklıkla görülen saphrofitlerden kaynaklanan toplum kaynaklı opportunistik enfeksiyonlar
• *Cryptococcus neoformans* • *Aspergillus türleri* • *Nocardia asteroides* • *Pneumocystis carinii*
Toplumda dolaşan respiratuvar enfeksiyonlar
• *Mycobacterium tuberculosis* • İnfluenza • Adenovirüsler • Parainfluenza • RSV
Kontamine gıda veya sıvı alımıyla kazanılan enfeksiyonlar
• *Salmonella türleri* • *Listeria monocytogenes*
Transplant hastalarında özellikle önemi olan viral enfeksiyonlar
• Herpes grubu virüsler • Hepatit virüsleri • Papillomavirüs • HIV

2.4. İmmun Baskılayıcı Tedavi

Organ nakli sonrasında temel sorun nakledilen organın reddinin önlenmesidir. Tedavi düzenlemesi hemen nakil sonrası yoğun olarak başlayan indüksiyon tedavisi, nakilden sonra verilen idame tedavisi ve organ reddini önlemek geliştiğinde verilen rejeksiyonu düzeltme tedavisi olarak üç gruba ayrılır.

İmmun rejeksiyonun daha iyi anlaşılmasından sonra lenfosit aktivitesine sensitif modern immun supresifler geliştrilmiştir. İmmunsupresyon özellikle erken postransplant dönemde sık görülen rejeksiyonda önemlidir.

Geç postoperatif dönemde graft adaptasyonu gelişir ve rejeksiyon oranları düşer. Rejeksiyon zaman içinde, proflaktik steroid düzenlemeleri ve kalsinörin dozu düşürülmesi ile azaltılmıştır.[20,21]

İmmun supresiflerin non spesifik yan etkileri yüksek malignensi riski ve başta opportunistik olmak üzere enfeksiyonlardır. Günümüzde immunsupresif rejimleri sinerjistik etki oluşturarak dozları düşürmek ve yan etkileri azaltmak üzere tasarlanmıştır.[22]

Standart immun supresyona başlangıçta iyi tolerabilite ve etkinlik aşağıdaki rejimle sağlanmaktadır.[23,24]

- Kalsinörin inhibitörleri
- Mikofenolat
- Steroidler
- İndüksiyon tedavisi (gerekirse)

Bu tedaviler sırasında aşağıdaki ilaçlar kullanılmaktadır

1) Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, siklosporin mikroemülsiyon formu, takrolimus
2) Antiproliferatif ajanlar; mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum, azatioprin, sirolimus, everolimus
3) Kortikosteroidler; prednisolon, metilprednisolon
4) Antikorlar; at antitimosit globulini, tavşan antitimosit globulini, muromonab-CD3, daklizumab, basilisimab, rituksimab, alemtuzumab

2.4.1. Kalsinörin inhibitörleri

Hem siklosporin A hem de takrolimus graft ve hastaya yıkıcı yan etkiler yapabilir. En önemlisi her ikisi de nefrotoksiktir[25] ve kronik allograft disfonksiyonunun major nedenidir.[26]

2.4.1.1. Siklosporin

Siklosporin immunofilin ailesinden bir hücre içi proteindir. Kalsinörinle, siklofiline bağlanarak kompleks oluşturur. Mikroemülsiyon (CsA-ME, neoral) daha iyi bir farmakokinetik yapıyan sahiptir ve önceki formül olan sandimumu kullanan hastalarla karşılştırıldığında daha kabul edilebilir olduğu görülmüştür.[24,27-29] En önemlisi absorpsiyon eğrisi altında kalan alanı sandimmumdan daha geniştir ve bu etkinliği azaltmadan dozun azaltılabilmesine olanak sağlar. CsA-Me tedavisi posttransplant ilk yılda azalmış rejeksiyon oranları sağlamaktadır.[30] Ancak CsA-ME kritik doz ayarlanması gereken bir ilaçtır ve uygulama sırasında ağır toksisite, etkisizlik görülebilir.[28,29]

Siklosporin hiperkolesterolemi, dişeti hipertrofisi, kabızlık, hirşutizm ve akneye yol açar.[20,21,25,27,30] Sürekli monitörizasyonu gereklidir. İlaç verildikten sonraki 2. saatteki düzeyi takip edilir.[31,32]

2.4.1.2. Takrolimus

Siklosporinden daha güçlü bir immunsupresiftir. Başka bir immunofilin olan FK506 bağlayıcı protein 12'e bağlanarak kalsinörini, siklosporine göre daha güçlü inhibe eder. Ancak kullanımıyla diyabetes mellitus, tremor ve baş ağrısı gibi nörolojik yan etkiler, saç dökülmesi, diyare, bulantı, kusma gibi yan etkiler, hipomagnesemi görülebilir.[20,21,27,25,30] Mikfenolat ile kombine edilerek polyoma nefritis isimli aşırı baskılama durumuna yol açabilir.[33]

Tüm takrolimus formülleri efektif rejeksiyon proflaksisi sağlar ve siklosporine yakın sonuçlar verir.[34] Terapotik indeksi dardır ve ilaç etkileşim riski yüksektir.[35,36]

Renal fonksiyon takrolimus kullanımında daha iyi gözükse de istatistiksel olarak belirgin sonuçlara ulaşılamamıştır. Bazı çalışmalar rejeksiyon proflaksisinde takrolimusun daha faydalı olduğunu iddia etse de hasta ve graft survine katkısı tam

olarak gösterilememiştir.[34,37,38] Spesifik yan etkilerin görülmesi durumunda kalsinörin inhibitörü değiştirilmesi iyi bir seçenektir.[39,40]

Her iki ilaç da çeşitli sitokinler (interlökin -2, interferon gama, TNF-alfa) ve birlikte uyarıcı molekül CD40 ligand transkripsiyonunu içeren aynı lenfosit sinyalizasyon yolağıyla etkileşerek hareket ederler.

Günde iki kez kullanılırlar. Serum ve tam kandan düzeyleri takip edilir. İkinci saatte bakılan siklosporin düzeyleri, ilacın etkinliğini belirlemede daha güvenlidir.

2.4.2. Antiproliferatif ajanlar

2.4.2.1. Mikofenolatlar

Etkilerini inosin monofosfat dehidrogenaz inhibisyonuyla gösterirler. Denovo purin yolundaki guanosin monofosfat sentezine etki ederler. Lenfosit fonksiyon ve proliferasyonuna daha spesifik etki gösterebilirler. Mikofenolik asit nefrotoksik değildir ancak kemik iliği supresyonu ve başta diyare olmak üzeri gastrointsetinal sistem yan etkileri vardır.[41,42]

Mikofenolatların prednizolon ve kalsinörin inhibitörleri ile birlikte yönetimi biyopsiyle kanıtlanmış rejeksiyon sayılarında ciddi azalma yapmıştır.[43] Ancak son retrospektif çalışmalar MPA dozu düşürüldüğünde başarının azaldığını işaret etmektedirler.[44]

MPA'nın başka bir yan etkisi de aşırı baskılamadır. Özellikle CMV enfeksiyonu sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Bu etkiler özellikle takrolimus ve mikofenolat birlikte kullanıldığında artmaktadır.[20,21,27] Kombine tedavi verilen hastalarda polyomanın düzenli takibi şarttır.

2.4.2.2. m-TOR inhibitörleri

Bu ilaçlar sirolimus ve everolimus'dur. Rapamisin hedefini inhibe ederler, lökosit proliferasyon ve differansiyasyonunu engellerler. Kalsiyum bağımlı ve bağımsız yolakları inhibe edip T hücre proliferayonu için gerekli sitokin sinyallerini bloke ederler. Benzer etkileri B hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve tümör hücreleri üzerinde de gösterirler.[1-3,45-48] m-TOR inhibitörleri CNI ile kombine edildiğinde MPA kadar etkilidirler.[45-48] Kombinasyonda nefrotoksisite riski yüksektir ve CNI dozu mutlaka azaltılmalıdır. Bu ilaçlar dozdan bağımsız olarak kemik iliği toksisitesi yaparar.

Diğer potansiyel yan etkileri hiperlipidemi, ödem, lenfosel oluşumu, yara iyileşmesi problemleri, pnömoni, proteinüri ve fertilitede bozukluktur.[45-48] Ancak CNI 'e bağlı şiddetli yan etkiler görülen hastalarda m-TOR inhibitörleri geçerli bir alternatiftirler.

Sirolimus dozu 24 saatlik, everolimus dozu 12 saatlik aralıklarla izlenerek dozları ayarlanır. Düzeyleri, yüksek performans likid kromatografisi ile belirlenir. Her iki ilaç sitokrom P-450 3A4 enzimiyle metabolize olduğundan, bu enzimleri aktive eden veya baskılayan ajanlar serum düzeylerinde değişikliğe yol açar. Sirolimusun yarı ömrü uzun olduğundan, doz yüksek gelirse ara verilmesi gerekebilir.

Bu ilaçların sık görülen yan etkileri hiperlipidemi, trombositopeni, gecikmiş yara iyileşmesi ve lökopenidir. Daha az görülen yan etkileri oral ülserler, enfeksiyöz olmayan interstisyel pnömoni, periferde veya yüzde ödemdir. Kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa geçerken, yeterli serum düzeyleri oluşamazsa % 20 'ye ulaşan akut rejeksiyon oranları bildirilmiştir. Sirolimus akut tubuler nekrozun iyileşmesini geciktirmektedir.[47,48]

2.4.3. Kortikosteroidler

B ve T lenfositler, endotelyal hücreler ve makrofajlar üzerindeki etkileriyle inflamasyon ve bağışıklığı güçlü baskılarlar. Organ naklinde en önemli etkileri; nükleer faktör aracılığıyla olan IL-1,2,3,6 ve IFN-alfa ve diğerlerinin transkripsiyonunu engellemeleridir. Yüksek doz steroidler ise, T ve B lenfositlerinde programlanmış hücre ölümünü aktive ederler. Sıklıkla nakil günü veya öncesine başlanarak birkaç gün yüksek dozda verildikten sonra, doz zaman içinde azaltılarak idame tedavisine devam edilir. Yüksek doz steroidler hala sınırda, hafif veya orta derecede hücresel organ reddi tedavisinin temelini oluştururlar. Osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, yara iyileşmesinin bozulması, insülin direnci ve diyabet gelişimi, katarakt, çocuklarda büyüme gerilemesine neden olurlar. Özellikle uzun süreli kullanımda fazla sayıda yan etkileri tespit edilmişir.[20,21,27,51,52] Çoğu klinisyen prednizolonun primer immun baskılayıcı tedaviye mutlaka eklenmesi gereken bir ilaç olduğunu düşünmektedir.[23] Steroid kullanımının kesilmesi sonrasında oluşan çekilme riski de birlikte kullanılan immun baskılayıcı tedaviye, immunolojik riske, etnik kökene ve transplantasyon sonrası geçen süreye bağlıdır. Zamanla rejeksiyon riski azalsa da potansiyel yararlanım, kullanım süresi uzadıkça daha az belirgin hale gelmektedir. Özetle steroid tedavisi

perioperatif ve erken posttransplant dönemde standarttır. Kalsinörin inhibitörleri ve MPA'larala birlikte kullanılan steroidlerin 3- 12 ay sonra kesilmesinin güvenli olduğuna dair artan sayıda kanıtlar vardır.

2.4.4. Antikorlar

Bu ilaçlar anti-timosit globulin, OKT3 ve son zamanlarda anti-CD52 antikorlar(Campath1-H) 'dan oluşur. Graft rejeksiyon oranları indüksiyon tedavisiyle oldukça düşüktür.[53-55] Ancak bu indüksiyon tedavileriyle birlikte post-operatif opportunistik enfeksiyon ve kanser, özellikle transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık riski artmaktadır.[54,56-58] Hastalar tedavi öncesinde bu riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Düşük riskli, ilk kez transplant olmuş hastalarda rutin kullanılmamalıdırlar. Bu grupta yüksek affiniteli iki ilaç olan daklizumab ve basiliksimab kullanılır.[1,54,59,60,61] Nakil sonrası dönemde kısa süreli kullanılırlar ve akut hücresel rejeksiyonu % 40'a yakın azalttıklarına dair çalışmalar vardır.[54,61] Etkileri eşit miktardadır ve karşılaştırma çalışmaları yapılmamıştır. Daha yüksek rejeksiyon oranları belirtilse de erken steroid kesilmesine olanak sağlayabilirler.[62,63] Daha önemlisi CNI dozunda azalmaya imkan tanıyarak eksiksiz yararlanımı ve renal fonksiyonu sağlayabilirler.[20,21,24,37,64]

Tablo 2: İmmunsupresiflerin etki mekanizmaları ve yan etkileri

İlaç	**Mekanizma**	**Yan etki**
Glukokortikoitler	Sitokin gen transkripsiyonunu immün sistem hücrelerinde bloke etme	Glukoz intoleransı, hipertansiyon,hiperlipidemi,osteoporoz, osteonekroz,miyopati, kozmetik defektler, çocuklarda büyüme geriliği
Siklosporin	***Kalsinörin inhibisyonu*** ile lenfositlerde IL–2 yapımının blokajı	Nefrotoksisite (akut ve kronik), hiperlipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı , hirsutizim
Takrolimus	***Kalsinörin inhibisyonu*** ile lenfositlerde IL–2 yapımının blokajı	Genel olarak siklosporin ile aynı fakat diyabet daha sık iken diğer yan etkiler daha nadir
Mikofenolat mofetil	Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu azotiyoprin'e göre lenfositlere daha selektif	Kemik iliği baskılanması, bulantı-kusma, karın agrısı, diyare, CMV enfeksiyon riski azotiyoprin'e göre daha fazladır
Sirolimus	Lökosit proliferasyonunun inhibisyonu	Kemik iliği baskılanması, hiperlipidemi, diyare, intertisyel pnömoni

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde Haziran 2007 ve Kasım 2008 tarihleri arasında canlı donör ve kadavra donörden böbrek nakli yapılan 63 erişkin hasta çalışmaya prospektif olarak alındı.

Hastaların klinik ve poliklinik takipleri sırasında ateş, halsizlik, üremi, dizüri, beyaz küre yüksekliği gibi enfeksiyon semptomları, klinik bulguları ve laboratuar bulguları olanlarından idrar, kan, gerektiğinde balgam, abse ve dren kültürleri gönderildi. Tetkik yapılan hastaların kültür sonucu pozitif ve anlamlı olanları enfeksiyon atağı geçirmiş olarak kabul edildi.

3.2. Hasta takibi

Serum biyokimyasal parametreleri, ilaç düzeyleri ve hematolojik incelemeler rutin olarak yapıldı. Tüm hastaların konik böbrek yetmezliği etiyolojileri, diyaliz tipleri ve süreleri, eşlik eden hastalıkları değerlendirildi.

Donör böbreklerin canlıdan olup olmadığı, soğuk iskemi süreleri, hastaların dren, sonda, çift J üreter kateterli takip süreleri ve operasyon sonrası yatış süreleri kaydedildi.

Tümü bir yıllık takibe alınan hastaların bu dönemde aldıkları kan ve plazma transfüzyonları belirlendi, tekrar hospitalize edilerek takip edilenlerin yatış sayıları, rejeksiyonları olup olmadığı değerlendirildi. İmmünsupresyonun sağlanması amacıyla verilen tedaviler kaydedildi.

Hastaların tamamına operasyon günü başlamak suretiyle 3. kuşak sefalosporin tedavisi intravenöz olarak uygulandı.

3.3. Laboratuar çalışmaları

Operasyon öncesi ve operasyondan sonraki 1. aydaki açlık kan şekerleri, serum BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT değerleri, hematolojik değerleri dökümante edildi.

Hastalardan alınan kan kültürü örnekleri kanlı MacConcey agar ve çikolata agar, idrar örnekleri kanlı McConcey agar ve EMB (eosin metilen blue) besiyeri, apse örnekleri thioglikolat besiyerine ekilerek değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Operasyon öncesi ve sonrası ölçümlerinin karşılaştırılmasında Bağımlı Gruplarda t test veya bunun alternatifi olan Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Transplantasyon sonrası çalışmaya alınan 63 hastanın 40'ı (% 63,5'i) erkek, hastaların yaş ortancası 36 (19- 67) idi. 55 hastaya (% 87) canlı donörden nakil yapıldı. Hastaların diğer demografik verileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Hastaların 12 (% 19) 'sinde transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde üriner enfeksiyon geliştiği belirlendi. Üriner enfeksiyon gelişmeyen hastaların özellikleri değerlendirildiğinde kullanılan immun baskılayıcı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, kronik böbrek yetmezliğine sebep olan etiyolojik nedenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı şekilde enfeksiyonu olan ve olmayanlar arasında donör tipi, transfüzyon gereksinimi ve rejeksiyon gelişimi açısından da istatistiksel bir fark belirlenmemiştir. Elde edilen bulgular Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Değerlendirmeye alınan hastaların demogafik verileri

Özellik	**Hasta sayısı (63) (% 100)**	**Özellik**	**Hasta sayısı (63) (% 100)**
Cinsiyet		Gut	**2 (3,2)**
Erkek	**40 (63,5)**	Astım	**2 (3,2)**
Kadın	**23 (36,5)**	Anemi	**3 (4,8)**
Donör		**Kullanılan immunsupresif**	
Canlı	**55 (87,3)**	Prednol	**63 (100)**
Kadavra	**8 (12,7)**	Mikofenolik asit	**48 (76,2)**
Preoperatif diyaliz türü		Siklosporin	**2 (3,2)**
Hemodiyaliz	**53 (84,1)**	Takrolimus	**52 (82,5)**
Periton diyalizi	**10 (15,9**	Mikofenelatmofetil	**4 (6,3)**
Etiyoloji		Basiliksimab	**51 (81)**
Bilinmiyor	**36 (57,1)**	Anti-timosit globulin	**20 (31,7)**
Hipertansiyon	**14 (22,2)**	Azatiyoprin	**2 (3,2)**
Polikistik böbrek hast	**2 (3,2)**	Everolimus	**2 (3,2)**
Taş hastalığı	**4 (6,3)**	Rapamune	**1 (1,6)**
Sickle cell anemi	**1 (1,6)**	**Transfüzyon**	
Amiloidozis	**1 (1,6)**	Kan transfüzyonu	**36 (57,1)**
Gut	**2 (3,2)**	Plazma transfüzyonu	**2 (3,2)**
Membranoproliferatif glomerulonefrit	**3 (4,8)**	**Yatış***	**31 (49,2)**
Eşlik eden hastalık		**Rejeksiyon**	
Diabetes mellitus	**5 (7,9)**	Akut	**7 (11,1)**
Hipertansiyon	**32 (50,8)**	Kronik	**3 (4,8)**

* Hastaların transplantasyon yapılıp taburcu edildikten sonraki hastaneye yatışlarının toplam sayısı

Tablo 4 Enfeksiyon atağı geçiren ve geçirmeyen hastaların risk faktörleri açısından karşılaştırılması

Özellik	Enfeksiyon var	Enfeksiyon yok	p değeri
Cinsiyet			
Erkek cinsiyet	8	32	**1**
Kadın cinsiyet	4	19	
Donör			
Canlı donör	10	45	**0,64**
Kadavra donör	2	6	**0,126**
Preoperatif diyaliz türü			
Hemodiyaliz	11	42	**0,671**
Periton diyalizi	1	9	
Etiyoloji			
Bilinmeyen	10	26	**0,055**
Hipertansiyon	0	14	**0,053**
Orak hücreli anemi	0	1	**0,19**
Amiloidozis	1	0	**1**
Polikistik böbrek hastalığı	0	2	**1**
Gut	0	2	**1**
Membranoproliferatif GN	0	3	**1**
Taş hastalığı	1	3	**1**
Eşlik eden hastalık			
Diabetes mellitus	2	3	**0,239**
Hipertansiyon	6	26	**1**
Gut	0	2	**1**
Astım	1	1	**0,347**
ASKH	1	1	**0,347**
Anemi	0	3	**1**
İmmusupresif			
Mikofenolik asit	9	39	**1**
Siklosporin	0	2	**1**
Takrolimus	11	41	**0,674**
Mikofenelat mofetil	1	3	**1**
Basiliksimab	10	41	**1**
Anti- timosit globulin	3	17	**0,737**
Azatiyoprin	1	1	**0,347**
Everolimus	0	2	**1**
Sirolimus	0	1	**1**
Transfüzyon			
Kan transfüzyonu	6	30	**0,747**
Plazma transfüzyonu	1	1	**0,347**
Rejeksiyon			
Akut rejeksiyon	0	7	**0,329**
Kronik rejeksiyon	1	2	**0,476**
Mortalite	0	2	**0,418**

Üremesi olan 12 hastada toplam 24 üriner enfeksiyon atağı gelişmiştir. Hastaların yedisinde bir enfeksiyon atağı oluşmuşken beşinde ise en az iki enfeksiyon atağı saptanmıştır. En sık izole edilen mikroorganizmalar *E. coli* ve *K.pneumonia* olarak belirlenmiştir. Enfeksiyonların en sık görüldüğü zaman aralığı transplantasyon sonrası ilk 120 gün olarak tespit edilmiştir. Hastalara ait mikrobiyolojik veriler Tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5: Enfeksiyon ataklarının değerlendirilmesi

	Sayı(n=63)	**Yüzde**
Üreme varlığı	12	19
Enfeksiyon atağı	24	
Tek	7	11,1
Multiple	5	7,9
2 atak	1	1,6
3 atak	1	1,6
4 atak	3	4,7
Üreyen mikroorganizmalar		
E. coli	7	29,1
K.pneumonia	6	25
Citrobacter freundii	4	16,6
Acinetobacter baumannii	4	16,6
E. faecalis	2	8,3
S. epidermidis	1	4,1
Üreme yerleri		
İdrar	17	70,8
İdrar ve kan*	5	20,8
Abse	1	4,1
Dren	1	4,1
Üreme zamanı		
0- 15 gün	1	4,1
15- 30 gün	6	25
30- 60 gün	3	12,5
60- 90 gün	4	16,6
90- 120 gün	7	29,1
120- 180 gün	1	4,1
180- 240 gün	1	4,1
240- 360 gün	1	4,1

*Yalnızca kan kültürü üremesi olan hasta bulunmamaktadır

Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında enfeksiyon gelişenlerin transplantasyon sonrası ilk yıl içerisinde hastaneye yatış sayısının gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlı derecede fazla olduğu

belirlenmiştir. Operasyon ve klinik takiple ilgili parametrelerin enfeksiyon varlığı ile ilişkisi tablo 6'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6: Cerrahiye bağlı risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Özellik	**Enfeksiyon var**	**Enfeksiyon yok**	**P değeri**
Drenle takip süresi	9,67 gün	8,04 gün	0,75
Sonda ile takip süresi	7,67 gün	8,29 gün	0,69
DJ kateterle takip süresi	23,83 gün	23,04 gün	0,47
Soğuk iskemi süresi	147,08 dk	116,18 dk	0,31
Preoperatif diyaliz süresi	42,05 ay	30,49 ay	0,31
Transplantasyon dönemi yatış süresi	27,9 gün	15,7 gün	0,25
Transplantasyon sonrası yatış sayısı	2,56	1,68	0,052

5. TARTIŞMA

Renal transplantasyon yapılan hastaların operasyon sonrası dönemde izlenmesine dayanılan çalışmaların çoğu idrar yolu enfeksiyonu ataklarının genellikle ilk altı ayda daha sık gözlendiklerini göstermektedir. Valera ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tespit edilen enfeksiyonların % 50 'sinin ilk 44 gün içinde geliştiği görülmüştür.[65] Amerika Birleşik Devletleri'nde Böbrek Hastaları Veri Bankasının retrospektif incelenmesiyle yapılan 28942 hastalık bir çalışmada transplantasyon sonrası ilk 6 ayda idrar yolu enfeksiyonlarının daha sık olduğu,[66] yine Japonya'da 363 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada da böbrek alıcılarında görülen üriner enfeksiyonların çoğunun ilk yıl içinde ortaya çıktığı tespit edilmiştir.[67] Çalışmamızda bir yıllık takibe aldığımız hastaların idrar yolu enfeksiyon ataklarının % 25'inin 15 ile 30'uncu günler arasında ve % 29'unun 90 ile 120. günler arasında görülmüştür.

Cinsiyetin böbrek alıcılarındaki üriner enfeksiyon açısından risk faktörü olup olmadığı değerlendirildiğinde ise Abbott ve arkadaşlarının yaptığı incelemede nakil sonrası ilk altı ayda erkek ve kadın cinsiyet arasında farklılık görülmezken, takip süresi üç yıla çıktığında enfeksiyon görülme oranını kadınlarda % 60, erkeklerde ise % 47 olarak tespit etmiştir.[66] Takai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da kadınlarda görülen enfeksiyon oranının (% 49) erkeklerdekinden (% 14) belirgin yüksek olduğu görülmüştür.[67] 500 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışma ise ortalama 42 ay takip edilen hastalarda kadınların % 68'inde erkeklerin % 30'unda idrar yolu enfeksiyonu geliştiğini göstermiştir.[68] Takip ettiğimiz hastalarda ise erkeklerin % 20'sinde, kadınların ise % 17,4'ünde idrar yolu enfeksiyonu görülmüş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta takibimizin operasyon sonrası ilk bir yılı kapsaması farklılık gözlenmemiş olması ile ilişkilendirilebilir.

Böbrek nakli yapılmış hastaların özellikleri incelenerek idrar yolu enfeksiyonu için oluşturdukları riskin değerlendirilmesi için de çalışmalar yapılmıştır. Abbott ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif incelemede kronik böbrek yetmezliği etiyolojisi kronik pyelonefrit olanların, diyabetes mellitusu olan hastaların ve operasyon sonrası graft fonksiyonu geciken hastaların idrar yolu enfeksiyonu için daha fazla risk altında

oldukları görülmüştür.[70] Yine Abbott ve arkadaşlarının başka bir çalışması afro-amerikan ırktan olmanın, ileri yaşta olmanın (sadece erkek cinsiyette), kronik böbrek yetmezliği etiyolojisinin (diyabet, polikistik böbrek hastalığı, kronik pyelonefrit, kronik üriner sistem obstrüksiyonu),transplantasyon öncesi periton diyalizi yapıyor olmanın, donörün kadavra olmasının, donor yaşının ileri olmasının, rejeksiyon gelişmesinin postoperatif ilk 6 ayda üriner enfeksiyon gelişimi açısından riski arttırdığını gösterirken, operasyon sonrası altıncı aydan sonra serum kreatinin değerlerinin yüksek seyretmesinin idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırdığını göstermektedir.[66] Takai ve arkadaşları kadavra donörden nakil yapılan hastaların % 28'inde, canlı donörden yapılanların ise % 23'ünde idrar yolu enfeksiyonu geliştiğini tespit etmişlerdir. [68]

Yapılan başka bir analizde incelenen hastaların 65 yaş ve üzeri olan hastaların % 55 'inde idrar yolu enfeksiyonu görülürken bu oran 30 yaş ve altı için % 38 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kadavra verici ve etiyolojide vezikoüreteral reflu olması risk faktörü olarak belirlenmiştir.[68] Türkiye'de yapılan retrospektif bir çalışmada risk faktörleri operasyon öncesi hemodiyaliz tedavisi almak, kadın cinsiyet ve çift J kateter kullanımı olarak belirtilmiştir.[70] Bizim çalışmamızda ise kullanılan eşlik eden hastalıklar, kronik böbrek yetmezliğine sebep olan etiyolojik nedenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve enfeksiyonu olanlar ile olmayanlar arasında donör tipi, kateterle takip süresi, transfüzyon gereksinimi ve rejeksiyon gelişimi açısından da istatistiksel bir fark belirlenememiştir.

İmmun baskılayıcı ilaçlar graft uyumu açısından oldukça önem taşısalar da transplant alıcılarında görülen enfeksiyonlarla ilişkileri açısından sıkça değerlendirilmişlerdir. Abbott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada viral enfeksiyonlardaki etkilerinin aksine bakteriyel enfeksiyon atağı olan hastalarda ne indüksiyon tedavisi sırasında ne de ayaktan takip sırasında immun baskılayıcı seçiminin bakteriyel enfeksiyona belirgin bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Takiplerde geç başlangıçlı bakteriyel enfeksiyonların takrolimus kullanılan hastalarda daha az görüldüğü belirlenmiştir.[69] Türkiye'de yapılmış bir çalışmada da azatiyoprin, MMF, takrolimus, siklosporin ve indüksiyon rejimlerinin idrar yolu enfeksiyonarı için belirgin risk faktörü olmadıkları tespit edilmiştir[70]. Başka bir çalışmada ise nedeni açık olmamakla birlikte diğer sık kullanılan immun baskılayıcılarla karşılaştırıldığında

azatiyoprin kullanan hastalarda idrar yolu enfeksiyonu insidansının daha fazla olduğu görülmüştür.[68]

Üreterik stentlerin transplantasyon sonrası erken dönem komplikasyonları azalttığı bir çok çalışma tarafında gösterilmiş olsa da idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırdıkları düşünülmektedir. Ranganathan ve arkadaşlarının 100 hastayı inceleyerek yaptıkları çalışmada operasyon sırasında stent yerleştirilen 79 hasta ile yerleştirilmeyen 18 hasta karşılaştırılmış, stentle takip edilen grupta idrar yolu enfeksiyonu oranını % 71 olduğu görülürken stentsiz hastalarda bu oranın % 39 olduğu görülmüştür(p=0.02). Stenti çekilen ve takibe devam edilen hastalarda görülen yeni enfeksiyon atağı insidansının, hiç enfeksiyon atağı olmamış hastalarınkine oranla daha fazla olduğu izlenmiştir. Stentle takip edildiği sırada üriner enfeksiyon atağı geçiren 46 hastanın 25'inin (% 54'ünün) stent çekildikten sonra da enfeksiyon atağı geçirdiğini, stentle takip sırasında hiç üriner enfeksiyonu olmayanların ise % 30'unda idrar yolu enfeksiyonu geliştiğini gözlemlemişlerdir.[71] Kliniğimizde transplantasyon sırasında rutin olarak üreteral çift J stent kullanıldığımızdan ve stent ekstraksiyon zamanları tüm hastalarda benzer olduğundan çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu atağı geçiren ve geçirmeyen hastaların üreteral stentle takip süreleri açısından karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Her iki hasta grubunda da ortalama takip süresi 23 gün olarak belirlenmiştir.

Enfeksiyon atakları değerlendirildiğinde idrar yolu enfeksiyonu atağı görülen 12 hastamızda toplam 24 atak olduğu, bu hastaların yedisinde tek bir atak, üç tanesinde ise dörder atak olduğu tespit edilmiştir. Ankara Üniversitesi'nde 136 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada enfeksiyonu olan 56 hastanın 22'sinde tek atak görülmüşken, 14'ünde iki, yedisinde üç, yedisinde dört, beşinde beş atak görülmüştür.[70] Abbott ve arkadaşları inceledikleri hastaların % 62,9'unda tek atak, % 18,8'inde iki atak, % 7,5'inde 3 atak ve kalanında 4 veya daha fazla atak tespit etmişlerdir.[66] Bu literatür bulguları çalışma sonuçlarımızla benzerdir.

Etken mikroorganizmalara bakıldığında çalışmaların neredeyse tamamı en sık etken olarak ***E.coli*** 'yi işaret etmektedir. Valera ve arkadaşlarının idrar yolu enfeksiyonu tespit ettikleri transplant alıcılarında tespit ettikleri etkenlerin % 90'ı gram negatif mikroorganizmalarken bunlar içinde en sık görülen *E.coli* olmuştur.[65] Takai ve arkadaşları da en sık etken olarak gram negatiflari izole etmişler, bunların üçte birinin

E.coli, beşte birinin *Enterrococcus ve Klebsiella/Enterobakter türleri* olduğunu tespit etmişlerdir. İdrar kültürlerindeki üremelerde sonuçların yaştan bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir. [67] Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise izole edilen etkenler *Escherichia coli* (*%* 59,1), *Klebsiella* spp (% 16,9), *Enterococcus* spp (% 6,5), *Enterobacter* spp (% 6,5), *Pseudomonas aeruginosa* (% 4,0), *Proteus* spp (% 4,0), *Citrobacter* spp (*%* 0,8), *A.baumonnii* (% 0,8), *Staphylococcus* spp (% 1,6) ve *S. marcescens* (% 0,8) olarak sıralanmıştır.[70] Başka bir retrospektif, iki merkezli incelemede 500 hasta değerlendirilmiş, hastaların idrar kültürlerinde % 29'unda *E.coli,* % 24'ünde enterokoklar, % 12'sinde stafilokoklar ve % 10'unda *Klebsiella pneumoniae* üremiştir.[68] Çalışmamızda gram pozitif bakteriler 24 atağın sadece üç tanesinde görülmüş, diğer çalışmalara benzer şekilde *E.coli* % 29,1'lik oranla en sık tespit edilen mikroorganizma olmuştur. *E.coli*'yi *K.pneumonia* (% 25), *Citrobacter freundii* (% 16,6) ve *Acinetobacter baumannii* (% 16,6) izlemektedir. Diğer çalışmalara göre *Citrobacter freundii* sıklığı daha fazla iken stafilokoklar daha az sıklıkta izole edilmiştir.

İdrar yolu enfeksiyonu gelişen transplant alıcılarında hasta ve graft survilerinin enfeksiyondan etkilenmediği tespit edilmiştir. Abbott ve arkadaşları transplantasyon sonrası bir, iki ve üç yıllık hasta survilerinin sırasıyla % 87, % 81 ve % 76, graft survilerinin sırasıyla % 84, % 78 ve % 73 olduğunu belirlemişlerdir.[66] Üç yıllık takibe alınan hastaların incelendiği bir çalışmada da idrar yolu enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında graft ve hasta survi açısında belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Kadavradan nakil yapılan hastalar 3 yıl sonunda incelendiğinde üriner enfeksiyonları olan ve olmayan gruplarda hasta survileri her iki grupta da aynı (% 84) iken, graft survileri benzerdir (üriner enfeksiyon atağı olanlarda % 77, olmayanlarda % 68). Bu çalışmada ilk altı ay ve bir yıl içinde graft yetmezliği gelişen hastalar ayrı ayrı kıyaslandığında ise idrar yolu enfeksiyonu gelişimi açısından bir farklılık görülmüştür.[69] Memikoğlu ve arkadaşları artmış graft kaybetme riskine rağmen idrar yolu enfeksiyonlarının mortaliteye etkisi olmadığını iddia etmişler, enfeksiyon atağı olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; olanlarda serum kreatinin değerlerini daha yüksek olarak bulmuşlardır (sırasıyla 1,7 +/- 1,4 mg/dL ve 2,3+/- 2,5 mg/dL).[70] Çalışmamızda akut rejeksiyonu olduğu tespit edilen hastaların (% 11) hiçbirinde üriner enfeksiyon gelişmemiş, kronik rejeksiyonu olan üç hastanın (% 4,7) sadece bir tanesinde üriner

enfeksiyon görülmüştür. Takip sırasında exitus olan iki hastanın da enfeksiyon atağı olmamıştır.

Çalışmamızda takiplerinde üriner enfeksiyon gelişen hastaların operasyon sonrası taburcu edildikten sonra tekrar hastaneye yatırılma sıklığının enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin şekilde fazla olduğu görülmüştür (p= 0,052). Bu bulgu transplantasyon yapılan hastaların hastaneye yatış nedeniyle enfeksiyon etkenlerine ve hastane enfeksiyonlarına maruz kalma riskinin artışı ile açıklanabilir. Ancak erken dönemde, immun baskılayıcı tedavi kullanımı sırasında görülen bu enfeksiyonlar da çoğu kez parenteral tedavi verilmesi amacıyla hastaneye yatış endikasyonu doğurmaktadır. Nedeni hangisi olursa olsun hospitalizasyon hastalarda psikolojik sıkıntılara neden olup hastane enfeksiyonu riskini de arttırırken tedavinin maliyetini de önemli derecede etkilemektedir. Riskli hastalarda, özellikle postoperatif erken dönemde profilaktik antibiyotik tedavisi ve immun baskılayıcı tedavinin dikkatlice düzenlenmesi gereklidir.

6. SONUÇLAR

1) Cinsiyet**,** kullanılan immun baskılayıcı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, kronik böbrek yetmezliğine sebep olan etiyolojik nedenler, donör tipi, kateterle takip süresi, transfüzyon gereksinimi ve rejeksiyon gelişimi gibi özellikler renal transplantasyon sonrası transplant alıcılarında görülen idrar yolu enfeksiyonu atakları için risk faktörü olarak tespit edilmemişlerdir.
2) Renal transplantasyon sonrası ilk 1 yıl içinde görülen idrar yolu enfeksiyonlarında kültür üremelerinde izole edilen enfeksiyon etkenleri, başta *E.coli* olmak üzere sıklıkla gram negatif bakterilerdir.
3) Renal transplantasyon sonrası ilk bir yılda idrar yolu enfeksiyonu atakları en sık operasyondan sonraki ilk dört ayda görülmektedir.
4) Üriner enfeksiyonlar renal transplant alıcılarındaki graft ve hasta survileri üzerine etki yapmamıştır.
5) İdrar yolu enfeksiyonu atağı görülen böbrek nakli alıcılarında transplantasyon sonrası tekrar hastaneye yatış oranları, enfeksiyon atağı geçirmeyenlere göre belirgin olarak daha yüksektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Rubin R.** Infections in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*, 4th ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, **2002**:573-679

2. **Rubin R, Ikonen T, Gummert J, Morris R.** The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Trans Infect Dis* **1999**;1:29-39

3. **Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE**. Infection in the renal transplant recipient. Am J Med **1981**;70:405-411.

4. **Fishman JA, Rubin RH.** Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* **1998**;338:1741-1751.

5. **Tolkoff-Rubin NE,Rubin RH.** Urinary tract infection in the renal transplant recipient. In: Bergan T, ed. Urinary tract infections. Basel: Karger **1997**, pp 27-33.

6. **Rubin RH.** Infectious disease complications of renal transplantation [clinical conference]. *Kidney Int* **1993**;44:221-236

7. **Müller T, Arbeiter K, Aufricht C**. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. Curr Opin Urol **2002**; 12(6):479-84.

8. **Steinhoff J, Einecke G, Niedestadt C, de Groot K, Fricke L, Machnik H, Sack.** Renal graft rejection or urinary tract infection? The value of myeloperoxidase, C-reactive protein, and alpha2-macroglobulin in the urine. Transplantation **1997**;64(3):443-7.

9. **Snydman DR.** Posttransplant microbiological surveillance. Clin Infect Dis **2001**;33 Suppl 1:S22-S25.

10. **Mahmoud KM, Sobh MA, El-Agroudy AE, Mostaf FE, Baz ME, Shokeir AA, Ghoneim MA.** Impact of schistosomiasis on patients and graft outcome after renal transplantation: 10 years'follow-up. Nephrol Dial Transplant **2001**;16(11):2214-21.

11. **Sable CA, Hayden FG**. Orthomyxoviral and paramyxoviral infections in transplant patients. Infect Dis Clin North Am **1995**;9:987-1003

12. **Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, Otegui M, Mercader M, Gurguí M, Prats G.** Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. Clin Infect Dis **1999**;28:1043-1048.

13. **Krinzman S, Basgoz N, Kradin R, Shepard JA, Flieder DB, Wright CD, Wain JC, Ginns LC.** Respiratory syncytial virus-associated infections in adult recpients of solid organ transplants. *J Heart Lung Transplant* **1998**;17:202-210.

14. **Young Ls, Rubin R.** Mycobacterial and nocardial diseases in the compromised host. In : Rubin R, Young LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*, 4th ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, **2002**:249-264.

15. **Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C**. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation* **2000**;69:64-69.

16. **Nelson PW, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Fang LS, Russell PS, Rubin RH**. Unsuspected donor *Pseudomonas* infection causing arterial disruption after renal transplantation. *Transplantation* **1984**;37:313-314.

17. **Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE.** Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**;37:619-624

18. **Turgeon N, Fishman JA, Basgoz N, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, Cosimi AB, Rubin RH**.Effect of oral acyclovir or ganciclovir therapy after preemptive intravenous ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus seropositive renal and liver transplant recipients receiving antilymphocyte antibody therapy. *Transplantation* **1998**;66:1780-1786.

19. **Paya CV.** Preention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ tasnplants. *Clin Infect Dis* **2001**;32596-603.

20. **Augustine JJ, Hricik DE**. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. Curr Opin; Nephrol Hypertens **2007**;16(6):535-41.

21. **Srinivas TR, Mejer-Kriesche HU.** Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. Clin J Am Soc Nephrol **2008** Mar;3(Suppl 2):S101-S106.

22. **Budde K, Glander P.** Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. Ann Transplant **2008**;13(3):5-10.

23. **Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS**. Kidney and pancreas transplantation in the United States, **1996-2005**. Am J Transplant 2007;7(5Pt 2):1359-75.

24. **Knoll G.** Trends in the kidney transplantation over the past decade. Drug **2008**;68(Suppl 1):3-10.

25. **Giessing M, Fuller TF, Tuellmann M, Slowinski T, Budde K, Lİefeldt L**. Steroid- and calcineurin inhibitor free immunosuppression in kidney transplantation: state of the art and future developments. World J Urol **2007**;25(3):325-32.

26. **Jevnikar AM, Manon RB.** Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. Clin J Am Soc Nephrol **2008**;3(Suppl 2):S56-S67.

27. **Halloran PF.** Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med **2004**;351(26):2715-29.

28. **Johnston A, Belitsky P, Frei U, Horvath J, Hooyer P, HAlderman JH, Oellerich M, Pollard S, Riad H, Rigotti P, Keown P, Nahsan B.** Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol **2004**;60(6):389-95.

29. **Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G.** Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers. Transpl Int **2005**;18(4):371-8.

30. **Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC.** Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients:meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ **2005**;331(7520):810.

31. **Knight SR, Morris P.** The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. Transplantation **2007**;83(12):1525-35.

32. **Nashan B, Bock A, Bosmans JL, Budde K, Fiter H, Jaques B, Johnston A, Lück R, Midvedt K, Pallardo LM, Ready A, Salarné E, Salizzoni M, Suarez F, Thervet E**. Use of Neoral C monitoring: a European consensus. Transpl Int **2005**;18(7):768-78.

33. **Chadban S, Morris R, Hirsch HH, Bunnapradist S, Arns W, Budde K**. Immunosuppression in renal transplantation: some aspects for modern era. Transplant Rev (Orlando) **2008**;22(4):241-51.

34. **Silva HT Jr, Yang HC, Abouloud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, F,rst MR.** One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Am J Transplant **2007**;7(3):595-608.

35. **Cross SA, Pery CM.** Tacrolimus once-daily formulation: in prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. Drugs **2007**;67(13):1931-43.

36. **First RM.** First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus. Ther Drug Monit **2008**;30(2):159-66.

37. **Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nahsan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF**; ELİTE-Symphony Study. Reduced exposures to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Eng J Med **2007**;357(25):2562-75.

38. **Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N**; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international , randomizsd trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. Am J Transplant **2007**;7(6):1506-14.

39. **Bolin P Jr, Shihab FS, Mulloy L, Henning AK, Gao J, Bartucci M, Holman J Jr, First MR;** OPTIMA Study Group. Optimizing tacrolimus therapy in the maintence of renal allografts: 12-month results. Transplantation **2008**;86(1):88-95.

40. **Ghisdal L, Bouchta B, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abranowicz D, Wissing KM.** Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: a single-centre experience in renal transplanted patients and review of literature. Transpl Int **2008**;21(2):146-51.

41. **Budde K, Glander P, Diekmann F, Waiser J, Fritsche L, Dragun D, Neumayer HH**. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. Expert Opin Pharmacother **2004**;5(6):1333-45.

42. **Srinivas TR, Kaplan B, Meier-Kriesche HU.** Mycophenolate mofetil in solid organ transplantation. Expert Opin Pharmacother **2003**;4(12):2325-45.

43. **Srinivas TR, Kaplan B, Schold JD, MEier-Kriesche HU**. The Impact of mycophenolate mofetil on long-term outcomes in the kidney transplantation. Transplantation **2005**;80(2 Suppl):S211-S20.

44. **Bunnapradist S, Ambühl PM.** Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential theuropeutic strategies. Clin Transplant **2008**;22(6):815-21.

45. **Kuypers DR.** Benefit-rik assessmant of sirolimus in renal transplantation. Drug Saf **2005**;28(2):153-81.

46. **Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE.** Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs **2007**;67(3):369-91.

47. **Sanchez-Fructoso AJ.** Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinic trials. Expert Opin Drug Metab Toxicol **2008**;4(6):80-19.

48. **Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC.** Target o rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Transplantation **2006**;81(9):1234-48.

49. **Gaston RS.** Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. Am J Kidney Dis. **2006**;47(4 Supply 2):3-21.

50. **Danovitch GM.** İmmunsuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation Handbook of Kİdney Transplantation. Fourth ed. Danovitch GM. Philedelphia Lippincott Williams & Wilkins Philedelphia.

51. **Firmat L, Cassuto-Viguier E, Charpentier B, Noel C, Provot F, Rostaing L, Glotz D, Sraer JD, Bourbigot B, Moulin B, Lang P, Ducloux D, Pouteil-Npble C, Giardout-Seguin S, Kesler M**. Impact of cyclosporine reduction with MMF: a randomized trial in chronic allograft dysfunction. The 'reference' study. Am J Transplant **2006**;6(1):2725-34.

52. **Kunz R, Neumayer HH.** Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. Transplantation. **1999**;63(3):386-92.

53. **Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, Durand D, Rostaing L, Lang P, Baron C, Glotz D, Antonie C, Vialtel P, Romanent T, Lebranchu Y, Al Najjar A, Hiesse C, Potaux L, Merville P, Touraine JL, Lefrancois N, Kesler M, Renoult E, Pouteil-Noble C, Cahen R, Legendre C, Bedrossian J, Le Pogamp P, Rİvalan J, Olmer M, Purgus R, Mignon F, Viron B, Charpentier B.** Induction vs. Noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. Transplantation **2001**;72(6):1050-5.

54. **Nashan B**. Antibody Induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. BioDrugs **2005**;19(1):39-46.

55. **Mehrabi A, Mood ZhA, Sadeghi M, Schmied BM, Müler SA, Welsch T, Kuttymuratov G, Wente MN, Weitz J, Zeier M, Morath Ch, Riediger C, Schemmer P, Encke J, Büchler MW, Schmidt J**. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. Nphrol Dial Transplant **2007**;22(Suppl 8):viii54-viii60.

56. **Cherikh WS, Kaufmann HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW**. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. Transplantation **2003**;76(9):1289-93.

57. **Meier-Krische HU, Arndorfer JA, Kaplan B.** Association antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol **2002**;13(3):769-72.

58. **Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B.** Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma wth induction agents in renal transplant recipients. Transplantation **2006**;81(9):1227-33.

59. **Mottershead M, Neuberger J**. Daclizumab. Expert Opin Biol Ther **2007**;7(10):1583-96.

60. **Ramirez CB, Marino IR**. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. Expert Opin Biol Ther **2007**;7(1):137-48.

61. **Webster AC, Payford EG, Higgins G, Chaoman JR, Craig JC**. Interleukin 2 receptor antagonist for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. Transplantation **2004**;77(2):166-76.

62. **Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber Ao, Van Veldhuisen P.** Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. Ann Surg **2008**;248(4):564-77.

63. **Vicenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J.** FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standart steroid therapy in kidney transplant recipients. Am J Transplant **2008**;8(2):30-16.

64. **Ekberg H.** Calcineurin inhibitor sparing in renal transplantation. Transplantation **2008**;86(6):61-7.

65. **Valera B, Gentil MA,Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM**. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. Transplant Proc. **2006**;38(8):2414-5.

66. **Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohen EM, Agodoa LY, Peters TG, Barbour G, Lipnick R, Cruess DF**. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis. **2004** Aug;44(2):353-62.

67. **Takai K, Tollemar J, Wilczek HE, Groth CG**. Urinary tract infections following renal transplantation. Clin Transplant. **1998** Feb;12(1):19-23.

68. **Chuang P, Parikh CR, Langone A**. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. Clin Transplant **2005**: 19: 230–235.

69. **Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC**. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data. Am J Transplant. **2007** Mar;7(3):653-61.

70. **Memikoğlu KO, Keven K, Sengül S, Soypaçaci Z, Ertürk S, Erbay B**. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. **2007** Dec;39(10):3131-4.

71. **Ranganathan M, Akbar M, Ilham MA, Chavez R, Kumar N, Asderakis A.** Infective complications associated with ureteral stents in renal transplant recipients. Transplant Proc. **2009** Jan-Feb;41(1):162-4.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Arkun Aytutuldu

Doğum Tarihi ve Yeri : Almanya- 1979

Medeni Durumu : Evli

Adres : Belediyeevleri mahallesi 84239 sokak Narçiçeği Sitesi B. Blok Kat:9 No:18 ADANA

Telefon : 0 532 503 16 91

E. mail : draaytutuldu@yahoo.com.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : -

Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği

Yabancı Dil : İngilizce